PCT

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Oficina Internacional SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 7:

A61K 9/16

(11) Número de publicación internacional:

WO 00/04881

A1

(43) Fecha de publicación internacional:

3 de Febrero de 2000 (03.02.00)

(21) Solicitud internacional:

PCT/ES99/00230

(22) Fecha de la presentación internacional:

20 de Julio de 1999 (20.07.99)

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 9801539

21 de Julio de 1998 (21.07.98) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LI-CONSA, LIBERACION CONTROLADA DE SUSTAN-CIAS ACTIVAS, S.A. [ES/ES]; Calle Caleruega, 102, 6° izq., E-28033 Madrid (ES).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante (sólo US): PICORNELL DARDER, Carlos [ES/ES]; Calle Marcenado, 44, E-28002 Madrid (ES).

(74) Mandatarios: PONTI SALES, Adelaida etc.; Calle Consell de Cent, 322, E-08007 Barcelona (ES). (81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

Con informe de búsqueda internacional.

1

(54) Title: PHARMACEUTICAL ORAL PREPARATION OF A COMPOUND HAVING AN ANTIFUNGIC ACTIVITY, AND PREPARATION METHOD

(54) Título: PREPARACION FARMACEUTICA ORAL DE UN COMPUESTO DE ACTIVIDAD ANTIFUNGICA Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION

(57) Abstract

Pharmaceutical preparation comprising a compound having an antifungic activity as active principle, an inert core and a coat which includes said active principle, and is characterized in that said inert core has a particle size between 50 and 600 μ m, and is also characterized in that said coat has a unique layer which is produced by nebulization, on said inert core, of a solution which comprises a compound having an antifungic activity, a hydrophilic polymer and a non ionic surfactant. The method is carried out by means of a coating which comprises a unique layer of the inert cores having a size comprised between 50 and 600 μ m by nebulization of a solution comprised of the antifungic agent, the hydrophilic polymer and the non ionic surfactant at constant coating speed throughout the process; a single drying process of the coat is required with the same equipment.

(57) Resumen

Comprende un compuesto de actividad antifúngica como principio activo, un núcleo inerte y un recubrimiento que incluye dicho principio activo, y se caracteriza por el hecho de que dicho núcleo inerte presenta un tamaño de partícula comprendido entre 50-600 μ m, y por el hecho de que dicho recubrimiento comprende una única capa que se obtiene por nebulización, sobre dicho núcleo inerte, de una solución que comprende un compuesto de actividad antifúngica, un polímero hidrofílico y un agente tensioactivo no iónico. El procedimiento se lleva a cabo mediante un recubrimiento que comprende una única capa de los núcleos inertes de tamaño entre 50 y 600 μ m por nebulización de una solución compuesta por el agente antifúngico, el polímero hidrofílico y el agente tensioactivo no iónico a una velocidad de recubrimiento constante durante todo el proceso; y un solo secado de dicho recubrimiento en el mismo equipo.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia .
AZ	Azerbaiyan	GB	Reino Unido	MC	Мо́пасо	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ ·	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BR	Brasil	TL.	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NE	Níger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
СН	Suiza	KG	Kirguistán	NO	Noruega	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	NZ	Nueva Zelandia		•
CM	Camerin		Democrática de Corea	PL	Polonia		•
CN	China	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
DE	Alemania	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

1

PREPARACION FARMACÉUTICA ORAL DE UN COMPUESTO DE ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende un compuesto con actividad antifúngica y en la que se resuelven los problemas de baja biodisponibilidad motivados por la escasa solubilidad de los compuestos antifúngicos en medio acuoso.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la obtención de dicha preparación farmacéutica oral que presenta mejoras respecto a los procedimientos convencionales.

Antecedentes de la invención

30-

35

Los problemas de solubilidad inherentes a 20 estructuras químicas de azoles tales como itraconazol y compuestos descritos saperconazol, en las norteamericanas N₁s 4.267.179 y 4.916.134, respectivamente, tratan de ser resueltos preparando diferentes farmacéuticas en base a las distintas vías de 25 administración.

Es conocido el hecho de que la solubilidad de un compuesto puede aumentarse al incorporarlo a un polímero hidrofílico y aplicar dicha mezcla sobre un núcleo inerte. Se obtiene una formulación que mejora notablemente la biodisponibilidad del compuesto.

En la patente EP 658 103 (publicada en España como ES 2 097 536 T3) se describen pellets de itraconazol y saperconazol preparados en base a esta tecnología. En ella se describe la preparación de una solución en cloruro de metileno y etanol del compuesto antifúngico y el polímero

2

hidrofílico hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y se nebuliza lecho fluido sobre núcleos inertes de tamaño comprendido entre 600 - 700 μ m. Una vez finalizado el proceso de nebulización se secan los gránulos en el mismo 5 'equipo durante diez minutos a temperatura de 50-55□C, pero posteriormente deben introducirse en un secador de vacío durante alrededor de 36 horas a una temperatura de 80DC. Los núcleos secos se tamizan y se someten a un segundo proceso de recubrimiento para formar una segunda capa a partir de una solución de polietilenglicol 20000 (PEG 20000) en cloruro de metileno y etanol en un lecho fluido. Finalizado el proceso, los gránulos se secan en el equipo durante 10 minutos a 50-55DC y posteriormente se les suministra aire seco a 20-25OC durante 5-15 minutos. 15 Finalizado el proceso de secado se guardan en contenedores adecuados.

En la patente EP 658 103 se manifiesta que la segunda capa de recubrimiento con PEG 20000, capa de revestimiento sellante, se aplica a fin de evitar que los 20 pellets se peguen y que es imprescindible un tamaño de núcleos inertes entre 600-700 μm a fin de evitar problemas de secado y de agregación de pellets. De acuerdo a la EP 658.103, un tamaño mayor de núcleos inertes representa una menor superficie específica por lo cual las capas de recubrimiento deben ser muy gruesas y por ello difíciles de secar, mientras que un tamaño de núcleo inerte demasiado pequeño origina una capa de recubrimiento delgada, fácil de secar pero susceptible de sufrir fenómenos de aglomeración durante la fase de recubrimiento.

30

25

Descripción de la invención

En la presente invención se ha desarrollado una formulación farmacéutica oral y un método de trabajo que permite resolver los problemas de solubilidad, secado y

3

biodisponibilidad de pellets de compuestos antifúngicos.

La nueva formulación objeto de la presente invención se caracteriza por tratarse de gránulos esféricos que comprenden un núcleo inerte recubiertos por una única capa de carga activa que comprende un compuesto antifúngico. El proceso de recubrimiento sobre núcleos inertes se lleva a cabo por nebulización de una solución de compuesto antifúngico.

La preparación farmacéutica oral de la presente 10 invención comprende:

a/ un núcleo inerte

b/una capa activa soluble obtenida a partir de una solución que comprende :

-un principio activo de actividad antifúngica.

15 -un polímero hidrofílico

30

-un agente tensioactivo no iónico.

Los principios activos con actividad antifúngica incluidos en el ámbito de la presente invención son itraconazol, (\Box)-cis-4-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-

- 20 (1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-dihidro -2-(1metilpropil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona, y saperconazol, (□)cis-4-[4-[4-[4-[(2-(2,4-difluorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-
- 25 piperazinil]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

Los núcleos inertes son microgránulos esféricos neutros que pueden tener en su composición dos o mas de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol, sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trealosa, maltitol y fructosa. El tamaño de los mismos está comprendido entre 50-600 μm , preferentemente entre 500-600 μm .

En la presente invención, la solución a nebulizar sobre núcleos inertes está formada por el principio activo

WO 00/04881

20

con actividad antifúngica disuelto en una mezcla de disolventes orgánicos formada por cloruro de metileno y etanol, en la que se disuelve el polímero hidrofílico y un agente tensioactivo.

El polímero hidrofílico puede ser HPMC, hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), metacrilatos etc. La relación peso a peso (p:p) entre el agente antifúngico y el polímero es del orden [(1:1) - (1:3)].

El agente tensioactivo no iónico puede ser ésteres del propilenglicol, esteres del glicerol, sorbitan (monodi-tri-)acetilado, sacarosa (mono, di-tri) acetilada, polioxietilen sorbital esteres de ácidos grasos, polioxietilen alquil éteres de cadena grasa, polioxietilen-polioxipropilen copolímeros..etc. La relación peso a peso entre el agente antifúngico y el tensioactivo es del orden [(1,5:1)-(29:1)].

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de fabricación de las formulaciones galénicas objeto de la presente invención.

A continuación se describe el procedimiento haciendo especial referencia a los porcentajes de cada componente y a la metodología utilizada.

En un depósito de acero inoxidable y de dimensiones adecuadas se mezcla cloruro de metileno y etanol (65:35) (p:p). Se incorpora el compuesto antifúngico (2,8% - 5,0%) (p:p), el polímero hidrofílico (3,5% - 6,3%) (p:p) y el agente tensioactivo (0,2% - 2.0%) (p:p).

A continuación, se nebuliza la solución de recubrimiento para obtener una única capa sobre los pellets neutros de tamaño comprendido entre $50\text{-}600\mu\text{m}$, preferentemente $(500\text{-}600)\mu\text{m}$, en un lecho fluido. Durante todo el proceso la velocidad de nebulización es constante y la temperatura se mantiene a 45DC.

35 Al finalizar la etapa de recubrimiento, los pellets

5

se mantienen en el equipo durante 15 minutos a temperatura de $45\Box C$ como última fase de secado.

Esta tecnología permite trabajar con núcleos inertes de tamaño comprendido entre (50 - 600) μm , inferior al que se reivindica en la patente EP 658 103 y con el que se favorece el proceso de recubrimiento por aumentar la superficie específica, tamaño con el que, de forma sorprendente, no se tienen problemas de aglomeración ni tampoco es necesario la capa de recubrimiento sellante con PEG 20000 debido a que la incorporación del agente tensioactivo no iónico evita de forma sorprendente la aglomeración de partículas.

Con la presente invención no sólo se disminuye el coste del proceso por reducción de tiempo y menor utilización de equipos sino que a su vez se favorece el secado final de gránulos minimizando el riesgo de incumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación

15

En la presente invención se utiliza un lecho fluido en el que se lleva a cabo el proceso de recubrimiento. No es necesario utilizar un segundo equipo para secar los gránulos recubiertos sino que es suficiente una corta etapa de secado (15 minutos a 45DC) en el mismo equipo tras finalizar la etapa de recubrimiento de la única capa. De esta forma no sólo se acorta el tiempo de proceso respecto al de la patente EP 658 103, puesto que no es necesario introducir los pellets o gránulos en un secador de vacío, sino que a la vez se evita el tener que someterlos a temperaturas extremas de 80DC durante 36 horas.

Durante el proceso de nebulización, la temperatura a la que se someten los núcleos es de 45DC, inferior a la que se trabaja en la patente EP 658 103, lo que a su vez resulta ser un factor beneficioso a la hora de controlar la estabilidad química del principio activo así como, evitar la desventaja ya comentada en la patente EP 658 103 de que altas temperaturas pueden acelerar demasiado el secado de

6

los gránulos con riesgo de formarse capas no uniformes y de gran porosidad.

Durante el proceso de recubrimiento, la velocidad de nebulización es un factor a tener en cuenta a fin de 5 obtener una mayor eficacia del proceso. En la patente EP 658 103 se recomienda comenzar con una velocidad lenta que se incrementa a lo largo del proceso e incluso, se habla de que velocidades demasiado altas pueden causar exceso de humectación de los gránulos a consecuencia de lo cual, se producen fenómenos de aglomeración. Por el contrario, si la velocidad es lenta pueden producirse pérdidas de producto por secado del propio nebulizado. En la patente EP 658 103 se trabaja con velocidades de nebulización de 600-700 g/min al comienzo del recubrimiento para la obtención de la primera capa y se eleva hasta 800 g/min una vez consumido el 30% de la solución de recubrimiento. Estas velocidades son superiores a las utilizadas en la presente invención. La velocidad de recubrimiento de la presente invención es menor y se mantiene constante durante todo el proceso.

En la presente invención se ha mejorado la tecnología descrita en la patente EP 658 103 ya que se trabaja con núcleos inertes de tamaño inferior a los descritos en la EP 658 103, sin que ello cause aglomeración de los gránulos. A su vez, se consigue nebulizar a menor velocidad sin pérdidas de producto, llevar a cabo un secado adecuado de los gránulos finales con menor temperaturas de trabajo y reduciendo el proceso de secado a prácticamente el tiempo de carga.

El uso de un único equipo en el que se lleva a cabo tanto la etapa de recubrimiento que comprende una única capa como el secado, resulta ser otra ventaja no solo de coste sino también en tiempo de proceso, lo que a su vez supone una menor manipulación del gránulo final con mejoras en su integridad física y química.

30

7

Ejemplo

En un recipiente de acero inoxidable se mezclan 18,60 Kg de cloruro de metileno y 10,00 kg de etanol y a continuación se introducen 0,98 Kg de itraconazol, 1,32 Kg de hidroxipropilmetilcelulosa y 0,39 Kg de poloxamer.

En el lecho fluido se introducen 2 Kg de núcleos inertes compuestos de sacarosa (62,5%-91,5%) y almidón (37,5%- 8,5%) de tamaño (500-600) μ m y se recubren con la solución anteriormente preparada a una velocidad de nebulización de 30g/min y a una temperatura del producto de 45DC. Una vez finalizado la etapa de recubrimiento, los núcleos cargados se secan en el mismo equipo durante 15 minutos a 45DC.

15

8

REIVINDICACIONES

- 1. Preparación farmacéutica oral, en forma pellet, que comprende un compuesto de actividad antifúngica 5 como principio activo, un núcleo inerte y un recubrimiento que incluye dicho principio activo, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo inerte presenta un tamaño de partícula comprendido entre 50-600 μ m, y por el hecho de que dicho recubrimiento comprende una única capa que se obtiene por nebulización, sobre dicho núcleo inerte, de una que comprende un compuesto de actividad antifúngica, un polímero hidrofílico У un agente tensioactivo no iónico.
- 2. Preparación farmacéutica oral según la 15 reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo inerte presenta un tamaño de partícula comprendido entre 500-600 μm .
- Preparación farmacéutica oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho compuesto de actividad antifúngica se selecciona entre Itraconazol y Saperconazol.
 - 4. Preparación farmacéutica oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho polímero hidrofílico se selecciona entre el grupo que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP) y metacrilatos.

25

5. Preparación farmacéutica oral según reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho agente tensioactivo no iónico puede seleccionarse entre ésteres del propilenglicol, esteres del glicerol, sorbitan (mono-di-tri-)acetilado, sacarosa (mono, di-tri) acetilada, polioxietilen sorbital ésteres de ácidos grasos, polioxietilen alquil éteres de cadena polioxietilen-polioxipropilen copolímeros.

- 6. Preparación farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que las proporciones de polímero hidrofílico, tensioactivo no iónico, principio activo y núcleo inerte en el pellet final son, respectivamente, polímero hidrofílico (25%-60%), preferentemente (27%-55%), tensioactivo no iónico (1%-15%), preferentemente (3%-10%), compuesto antifúngico (19%-30%), preferentemente (20%-25%), y núcleo inerte (10%-45%), preferentemente (15%-43%).
- 7. Preparación farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la relación peso a peso entre el compuesto antifúngico y el polímero hidrofílico es [(1:1) (1:3)], y entre el compuesto antifúngico y el agente tensioactivo es [(1,5:1) (29:1)].
 - 8. Procedimiento para la obtención de una preparación farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo:
- a/ un recubrimiento que comprende una única capa de los núcleos inertes de tamaño comprendido entre 50-600 μ m mediante nebulización de una solución compuesta por el agente antifúngico, el polímero hidrofílico y el agente tensioactivo no iónico a una velocidad de recubrimiento constante durante todo el proceso; y
 - b/ un solo secado de dicho recubrimiento en el mismo equipo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte 'Ional Application No PCT/ES 99/00230

A. CLASSI IPC 7	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/16				
			·		
According to	International Patent Classification (IPC) or to both national classification	ation and IPC	İ		
B. FIELDS	SEARCHED				
Minimum do	cumentation searched (classification system followed by classification A61K	on symbols)			
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the extent that s	uch documents are included in the fields see	arched .		
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data ba	se and, where practical, search terms used)			
	· .				
			·		
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rel	evant passages	Relevant to claim No.		
·					
Х	WO 98 00116 A (SCHERING)		1,2,4,5,		
Y	8 January 1998 (1998-01-08) claims 1-9		8 3,6,7		
'	page 4, line 17 -page 5, line 20	,	3,0,7		
	page 5, line 31 -page 6, line 33	· .			
P,Y''	WO 98 42318 A (JANSSEN PHARMACEUT 1 October 1998 (1998-10-01)	rica) "	3,6,7		
	claims 1,3	*	•		
	page 4, line 1 - line 14 page 5, line 4 -page 7, line 7 page 8, line 15 - line 19		· ·		
		*			
		,			
	•				
Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed in	n annex.		
° Special ca	stegories of cited documents :	*T* later decument muhlished attache '	national filing data		
	ent defining the general state of the art which is not	"T" later document published after the inter or priority date and not in conflict with t cited to understand the principle or the	he application but		
	dered to be of particular relevance document but published on or after the international	invention "X" document of particular relevance; the cl			
filing o	date ant which may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the doc	be considered to		
which	is cited to establish the publication date of another nor other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the cl cannot be considered to involve an inv	almed invention		
	ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means	document is combined with one or more ments, such combination being obviou	re other such docu-		
"P" docume	ent published prior to the international filing date but han the priority date claimed	in the art. "8." document member of the same patent f			
	actual completion of the international search	Date of mailing of the international sea			
		· ·			
6	October 1999	13/10/1999			
Name and I	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer			
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Ventura Amat, A			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intr 'ional Application No PCT/ES 99/00230

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication . date	
WO 9800116 A	08-01-1998	AU	3387497 A	21-01-1998	
'	•	CA	2258683 A	08-01-1998	
		CZ	9804214 A	16-06-1999	
		EP	0914100 A	12-05-1999	
•		NO	986087 A	26-02-1999	
		PL	.330864 A	07-06-1999	
WO 9842318 A	01-10-1998	AU	7210798 A	20-10-1998	
		NO	992114 A	26-08-1999	

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº

PCT/ES 99/00230 CLASIFICACION DE LA INVENCION IPC 7 A61k9/16 Según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la clasificación nacional y la IPC B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) IPC 7 A61K ! Otra documentación consultada además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea aplicable, términos de búsqueda C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES Nº de las reivindicaciones Identificación del documento, con indicación, cuando sea adecuado, Categoría* pertinentes de los pasajes pertinentes χ WO 98 00116 A (SCHERING) 1,2,4,5, 8 Enero 1998 (1998-01-08) reivindicationes 1-9 3,6,7 pagina 4, linea 17-pagina 5, linea 20 pagina 5, linea 31-pagina 6, linea 33 WO 98 42318 A (JANSSEN PHARMACEUTICA) P,Y 3,6,7 1 Octubre 1998 (1998-10-01) reivindicaciones 1,3 pagina 4, linea 1-linea 14 pagina 5, linea 4 - pagina 7, linea 7 pagina 8, linea 15 - linea 19 En la continuación del Recuadro C se relacionan Véase el Anexo de la familia de patentes. documentos adicionales. documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica que no se considera como particularmente pertinente documento anterior, publicado en la fecha de presentación internacional documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente o con posterioridad a la misma documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento esté combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada) documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 13/10/1999 6 Octubre 1999 Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Funcionario autorizado búsqueda internacional

Ventura Amat, A

Teléfono Nº

1. ... DOTTE A MIN (namenda haia) (inlin da 1007)

SPT0

Facsímil Nº

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº PCT/ES 99/00230

Documento de patente citado en el informe de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9800116	A	08-01-1998	CA 22 CZ 98 EP 09 NO	3387497 A 2258683 A 9804214 A 0914100 A 986087 A 330864 A	21-01-1998 08-01-1998 16-06-1999 12-05-1999 26-02-1999 07-06-1999
WO 9842318	Α	01-10-1998	AU NO	7210798 A 992114 A	20-10-1998 26-08-1999